

Aus der Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus

Direktor: Professor Dr.med. Herbert H e r x h e i m e r

DER EINFLUSS VON JODKALIUM
BEI BRONCHIALER HYPERSEKRETION:
WIRKUNG UND NEBENWIRKUNGEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Christine Bernecker

aus Potsdam

1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548620_0011

Aus der Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Direktor: Professor Dr.med. Herbert H e r x h e i m e r

DER EINFLUSS VON JODKALIUM
BEI BRONCHIALER HYPERSEKRETION:
WIRKUNG UND NEBENWIRKUNGEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Christine Bernecker

aus Potsdam

Dekan: Professor Dr.med. Hans Heinz Naumann
Referent: Professor Dr.med. Herbert Herxheimer
Korreferent: Professor Dr.med. Karl Ludwig Radenbach



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 5. Juni 1969

Inhaltsverzeichnis

- A. Einleitung
- B. Material und Methode
- C. Ergebnisse
 - I. Wirkung des Jodkalis bei bronchialer Hypersekretion
 - II. Jodkali - Nebenwirkungen
 - III. Cholesterinspiegelbestimmung zur Früherkennung einer jodidbedingten Hypothyreose
- D. Diskussion
- E. Zusammenfassung

A. Einleitung

Hypersekretion ist beim Asthma bronchiale und bei der chronischen Bronchitis mit und ohne Emphysem oft das führende und den Patienten am meisten beeinträchtigende Krankheitssymptom. Besonders beim infektiiven Asthma ist es der bedeutendste und für eine erfolgreiche Therapie entscheidende Faktor.

Von allen Expektorantien hat sich Jodkali in der Praxis am längsten bewährt. Schon Strümpell³⁷⁾ hat es in seinem damals weit verbreiteten Lehrbuch der inneren Medizin an erster Stelle unter den beim Asthma in Betracht kommenden Mitteln erwähnt. Es ist in der Zwischenzeit offenbar nicht in großem Umfang benutzt worden, da es zum Teil durch andere Mittel wie Guajacol, Ammoniumchlorid, Ipecacuanha et al. verdrängt wurde. Alstead¹⁾ hat aber gezeigt, daß diese Substanzen in den üblichen Dosen - ebenso wie auch Kalium jodatum in den geringen Dosen der britischen Pharmakopoe - die Expektoration nicht signifikant förderten.

In neuerer Zeit hat Herxheimer¹⁷⁾ (1952) bei einer großen Zahl von Asthmatikern und Bronchitikern Jodkali in relativ hohen Dosen angewandt und es als wirksame Therapie zur Verflüssigung des zähen Bronchialschleimes beschrieben. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Wirkung des Jodkalis bei bronchialer Hypersekretion und den Nebenwirkungen dieser Behandlung bei 2 404 Patienten.

B. Material und Methode

Jodkali dient zur symptomatischen Behandlung der bronchialen Obstruktion, solange sie nicht durch Spasmus oder Ödem hervorgerufen wird.

In der Universitäts-Asthma-Poliklinik wird Jodkali grundsätzlich nur solchen Patienten gegeben, bei denen länger dauernder Husten (mehr als fünf Minuten nach dem Aufstehen oder beim Zubettgehen) oder ein Gefühl des Abhustenmüssens besteht. Auch wenn der Husten bisher unproduktiv war und als Reizhusten angesehen werden könnte, wird der Behandlungsversuch mit Jodkali unternommen.

Jodkali wird in der Regel vier Tage lang (zweimal täglich zwei Eßlöffel) genommen, gefolgt von drei Tagen Pause, am besten in Milch oder Obstsaft nach den Mahlzeiten. Diese Technik vermeidet Toleranzentwicklung, und sie erlaubt auch eine bessere Beurteilung der Wirksamkeit.

Im Idealfall zeigt sich die Wirkung des Jodkalis binnen 12-24 Stunden in einer Verkürzung der morgendlichen oder abendlichen Hustenperioden an, als selteneres Auftreten nächtlicher Hustenanfälle und in einer Vermehrung des jetzt gelockerten Auswurfes. Auch wird oft die Ruhe- und Belastungsdyspnoe deutlich verringert, was sich an der Zahl der täglichen Aerosoldilatator-Inhalationen zeigen kann.

Das entscheidende Kriterium für die Wirksamkeit ist die dreitägige Pause, die sich an die Jodkalieinnahme anschließt. In einem typischen Fall wird der Patient während dieser Zeit eine deutliche Verschlechterung, am stärksten am dritten Pausentag, bemerken, da der Auswurf dann wieder zäher und der Husten länger wird. Ein Patient von durchschnittlicher Intelligenz sieht dann der wieder beginnenden Jodkalieinnahme mit einer gewissen Sehnsucht entgegen.

Weitere Möglichkeiten der Jodkaliwirkung sind folgende:

1. Husten und Auswurf verschwinden vollkommen und kehren auch in der dreitägigen Pause nicht zurück. Dies kann ein Zeichen für eine vorübergehende und jetzt beseitigte Schleimretention sein. In diesem Fall wird die Pause so lange ausgedehnt, bis es erneut zu den früheren Beschwerden kommt.
2. Die Beschwerden bessern sich zwar während der Jodkalieinnahme erheblich, machen sich aber schon am zweiten Pausentag bemerkbar und sind am dritten Pausentag schon schwer erträglich. In diesem Fall wird die Jodkalieinnahme auf drei Tage und die Pause auf zwei Tage verkürzt.
3. Die Beschwerden bessern sich nicht: In diesem Fall wird die doppelte Jodkalimenge gegeben, d.h. etwa 10 g pro Tag (16%). Wenn auch dies nicht hilft, wird die Menge weiter erhöht, wenn erforderlich auf 36 g pro Tag (60%iges Jodkali). In seltenen Fällen hat diese sehr erhebliche Menge zum Erfolg geführt, während die geringeren Mengen ohne Wirkung blieben.

Es wurden 2 404 Patienten beobachtet, die in den Jahren 1956 - 1968 in der Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin in Behandlung standen, nämlich

1	184	Männer	im	Alter	von	14	-	86	J.,
1	120	Frauen	"	"	"	14	-	85	J.,
und	100	Kinder	"	"	"	3	-	14	J.

Sie wurden entsprechend der Gesamtdauer der Jodkalitherapie und dem Krankheitsbild in Gruppen und Untergruppen eingeteilt (Tab.1)

Gruppen-einteilung	Dauer der Jod-kalibehandlung	Krankheitsbild**	Patientenzahl
A 1) 2) 3)	bis zu 3 * Wochen	Asthma bronchiale chron. Bronchitis Herzinsuffizienz mit Stauungsbronchitis	299 43 11
B 4) 5) 6)	bis zu 6 Monaten	Asthma bronchiale chron. Bronchitis Herzinsuffizienz mit Stauungsbronchitis	973 189 45
C 7) 8) 9)	6 Monate bis zu 10 Jahren	Asthma bronchiale chron. Bronchitis Herzinsuffizienz mit Stauungsbronchitis	723 53 38

Tabelle 1: Gruppeneinteilung von 2 304 mit Jodkali behandelten Patienten (ohne 100 Kinder)

* z.B. Patienten, deren Beschwerden beseitigt waren oder die nicht mehr erschienen sind.

** siehe Seite 11 unten

Die 100 Kinder litten sämtlich an Asthma bronchiale und waren entweder bis zu sechs Monaten (70 Kinder) oder bis zu neun Jahren (30 Kinder) in Behandlung.

** Als Asthmatiker galten Kranke, bei denen Anfälle von Ruhedyspnoe vom Anfang der Erkrankung an oder spätestens zwei bis drei Jahre nach dem Beginn von Husten und Belastungsdyspnoe aufgetreten sind. ¹⁹⁾

Alle übrigen Patienten mit Husten, Belastungsdyspnoe und auch später als zwei bis drei Jahre aufgetretener Ruhedyspnoe zählten zur Gruppe der chronischen Bronchitiker (mit und ohne Emphysem), sofern nicht eine deutliche Herzinsuffizienz mit denselben Symptomen im Vordergrund stand.

C. Ergebnisse

I. Wirkung des Jodkalis bei bronchialer Hypersekretion

Jodkali g / die	Patienten- gruppe	Zahl der Fälle	keine Wirkung	mäßige* Wirkung	gute * Wirkung
5 - 7	B (4 u. 5)	642	5 %	9 %	86 %
	B (6)	20	10 %	30 %	60 %
	Kinder	78**	3 %	7 %	90 %
9 - 15	B (4 u. 5)	497	4 %	16 %	80 %
	B (6)	23	0	22 %	78 %
	Kinder	22	0	9 %	91 %
18 - 36	B (4,5 u. 6)	25	0	13 %	87 %

Tabelle 2: Wirkung von Jodkali bei 1 207 Patienten mit
Einnahmedauer bis zu sechs Monaten
(B 4 - B 6) und 100 Kindern mit teilweise
längerer Einnahmedauer.

* Mäßige Wirkung: Länge und Intensität des Hustens
deutlich vermindert; er nimmt an den drei Pausen-
tagen deutlich wieder zu.

Gute Wirkung: Husten fast verschwunden und sehr
locker, wird nicht mehr als störend empfunden.

** Diese Kinder nahmen 3-7 g Jodkali/die, vier davon
nur 0,3 - 3 g/die.

Tabelle 2 enthält nur die 1 207 Patienten, die Jodkali bis zu sechs Monaten eingenommen haben. Bei den 283 Patienten mit Jodkali-Einnahmedauer bis zu drei Wochen zeigte sich eine gute Wirkung in 44 - 64 % (auch in den übrigen Fällen, bei denen in den ersten drei Wochen keine positive Wirkung eintrat, wäre während der Fortführung der Therapie mit größeren Jodkalimengen eine Besserung zu erwarten gewesen).

Bei den 814 Patienten, die Jodkali länger als sechs Monate (bis über zehn Jahre) eingenommen haben, war die Wirkung in allen Fällen deutlich, wenn auch beim einzelnen Patienten auf die Dauer nicht immer gleichmäßig gut.

Bemerkenswert ist die günstige Wirkung des Jodkali bei Kindern, die bis zu 91 % eine gute Wirkung zeigten. Bei der Stauungsbronchitis durch kardiale Dekompensation schien der therapeutische Effekt des Jodkalis bei der niedrigeren Dosierung etwas geringer als beim Asthma bronchiale und chronischer Bronchitis.

Eine Anzahl von Patienten konnte allein mit Jodkali ohne zusätzliche Bronchodilatoren und Antihistaminika erheblich gebessert oder sogar beschwerdefrei gehalten werden. Es waren 18 % der Patienten mit Asthma oder chronischer Bronchitis, die bis zu sechs Monaten, und 1 % der Fälle, die länger als sechs Monate Jodkali einnahmen.

Kinder kamen in 13 % allein mit Jodkali aus.

In den schweren Fällen von Asthma, die systemische Corticosteroide benötigten, konnte die Erhaltungsdosis durch gleichzeitige Jodkaligabe regelmäßig niedriger gehalten werden. Bei vielen dieser Patienten reduzierte jedoch diese Erhaltungsdosis der Corticosteroide die Hypersekretion nach einiger Zeit so stark, daß die Jodkalibehandlung überflüssig wurde und nur bei interkurrenten Infekten wieder erforderlich wurde.

II. Jodkali - Nebenwirkungen

Nebenwirkungen nach der Einnahme von Jodkali traten entweder sofort oder im Laufe von Wochen und Monaten der Behandlung auf. Die Nebenwirkungen am Behandlungsbeginn zeigten sich in 70 % schon innerhalb der beiden ersten Jodkali-Einnahmeperioden.

Nebenwirkungen kurz nach Behandlungsbeginn:

1a) Speicheldrüsenschwellungen:

Meist waren die Parotis- und Submandibularisdrüsen betroffen, manchmal beide gleichzeitig. Die Schwellung war gewöhnlich schmerzhaft und häufig auf beiden Seiten ungleich stark ausgeprägt. Gelegentlich wurde dabei auch über Zahn- und Kieferschmerzen geklagt.

1b) "Quincke-Ödem":

Ein trotz ungeklärter Genese wegen seiner Ähnlichkeit mit dem Quincke-Ödem hier so bezeichnetes Bild. Betroffen waren eine oder beide Gesichtshälften, oft auch nur die Augenpartie, möglicherweise unter Beteiligung der Tränendrüsen.

2) Jodschnupfen mit wässrigem Naselaufen.

3) Kopfschmerzen.

Diese Erscheinungen bildeten sich fast immer in wenigen Tagen zurück, gewöhnlich auch ohne völliges Absetzen des Jodkali, dessen Tagesdosis in solchen Fällen zunächst stark verringert werden musste und dann allmählich wieder ansteigen konnte.

Nebenwirkungen, die erst nach längerer Jodkali-Behandlung auftraten:

1) Magen- bzw. Oberbauchbeschwerden:

Appetitlosigkeit, Sodbrennen, Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen, Druckgefühl, Brennen oder Schmerzen in der Magengegend. Hierzu rechneten auch diffuse Bauchschmerzen und Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen, wenn sie in Zusammenhang mit der Jodkaligabe standen.

Diese Beschwerden traten nur selten (in 9 % aller Betroffenen) im ersten Monat auf, am häufigsten nach etwa zwei Monaten und nicht selten auch erst später als sechs Monate nach Behandlungsbeginn. Sie wurden zunehmend mit Erhöhung der Jodkali-Dosis beobachtet (Tab.3).

Jodkali/die (g)	Zahl der Fälle pro Dosisgruppe	Prozentzahl der Fälle pro Dosisgruppe
5 - 7	133	11
9 - 15	185	17
18 - 36	42	41

Tabelle 3: Prozentzahl des Auftretens von Magenbeschwerden bei den drei verschiedenen Jodkali-Dosisgruppen (insgesamt 2 404 Fälle).

Die Magen- und sonstigen Oberbauchbeschwerden verschwanden häufig nach Reduzieren oder zeitweiligem Absetzen des Jodkalis, in einigen Fällen durch gleichzeitige Gabe von Antacida.

- 2) Durchfall, zu dessen Beseitigung meist nur vorübergehend notwendiges Reduzieren der Jodkali-Dosis genügte.
- 3) Veränderungen wie Jodakne, Hordeolum, Urticaria, Erythem und Ekzem, gelegentlich auch bullöse, tuberöse und Ery-

thema exsudativum - oder Erythema nodosum ähnliche Exantheme. Diese Erscheinungen gingen meist trotz weiterer Jodkalieinnahme vorüber, wenn nicht, half Reduzieren der Dosis bzw. gleichzeitige hautärztliche Behandlung.

4) Schilddrüsenveränderungen:

a) Myxödem (mit und ohne Struma):

Diese aus klinischem Befund und Anamnese gestellte Diagnose wurde in etwa der Hälfte der Fälle durch weitere Untersuchungen wie Serumcholesterin und Elektrokardiogramm bestätigt. Betroffen waren vorwiegend ältere Personen (42-78 J.). Die ersten Krankheitssymptome traten nach zwei Monaten bis fünf Jahren regelmäßiger Jodkalieinnahme auf. Es hat den Anschein, daß ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten vom Myxödem und der täglichen Jodkalimenge besteht (Tab.4):

Jodkali/die (g)	Zahl der Fälle pro Dosisgruppe	Prozentzahl der Fälle pro Dosisgruppe
5 - 7	3	0,2
9 - 15	6	0,6
18 - 36	3	2,9

Tabelle 4: Prozentzahl des Auftretens von jodkalibedingtem Myxödem bei den drei verschiedenen Jodkali-Dosisgruppen (insgesamt 2 404 Fälle).

Auch die Dauer der Einnahme spielt bei dieser Nebenwirkung eine Rolle: Bei allen 2 404 Kranken wurde in 0,5 % Myxödem gefunden. Dieser Prozentsatz beträgt bei denjenigen, die Jodkali länger als sechs Monate eingenommen haben, 1,4 %. In Fällen, bei denen weitere Jodkaligabe unbedingt erfor-

derlich war, konnten die Hypothyreosesymptome durch Schilddrüsenhormonpräparate erfolgreich kompensiert werden (Tab.10). Unter dieser Behandlung bildeten sich Bradykardie und die anderen Symptome der Schilddrüsenunterfunktion rasch zurück. In Fällen, in denen Jodkali abgesetzt werden konnte, gingen die Symptome spontan nach kurzer Zeit zurück. Sechs von acht Myxödemfällen, die Jodkali weiter einnahmen, zeigten nach drei bis zwölf Monaten erneut Zeichen einer Hypothyreose (Tab.10).

- b) Bei wenigen Patienten wurde im Laufe von sieben Monaten bis sieben Jahren regelmäßiger Jodkalieinnahme eine leichte euthyreote Struma beobachtet, die oft schon geringgradig vor der Jodkalibehandlung festgestellt worden war und deshalb nicht sicher als jodbedingt angesehen werden konnte. Fast von allen diesen Patienten wurde Jodkali ohne weitere therapeutische Maßnahmen weiter eingenommen; in wenigen Fällen ging der Halsumfang nach Reduzieren der Jodkali-Dosis bzw. Verlängern der Jodkali-freien Intervalle etwas zurück.
- c) Nicht Jodkali-bedingt waren wohl auch wenige Fälle von Hyperthyreose mit und ohne Struma, die nach späterer Befragung schon vor Beginn der Jodkalibehandlung geringgradig vorhanden gewesen war, sich aber möglicherweise unter dem Einfluß des Jodkali verschlimmerte und erst dann beobachtet wurden.

Unsichere Jodkali - Nebenwirkungen:

Folgende Nebenwirkungen wurden in einzelnen Fällen (im ganzen elf Patienten) im Zusammenhang mit der Jodkaligabe beobachtet, ohne jedoch sicher dadurch hervorgerufen zu sein:

- 1) Fieber (in einigen Fällen mit einem Hautausschlag zusammen ähnlich einem Arzneimittelfieber).

2) Vermehrte Diurese.

3) Brennen bei der Miktion, in einem Fall in einer Art
"pluriorifizieller" Kombination mit Brennen am After,
im Mund und in der Nase.

4) Eine merkwürdige Kombination trat bei zwei Patienten
in gleicher Weise auf: Jodschnupfen, Fieber und Glied-
erschmerzen, Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen
und Braunfärbung des Urins.

Art der Nebenwirkung	Beobachtete Fälle		KJ wurde wegen Nebenwirkung endgültig abgesetzt	
	Anzahl	Anzahl (%) *	Anzahl	Anzahl (%) *
Speicheldrüsenschwellungen und/oder "Quincke-Ödem"	125	5	11	0,5
Jodschnupfen	62	2	2	0,1
Kopfschmerzen	57	2	3	0,1
Magen- bzw. Oberbauch- beschwerden	360	15	72	3,4
Durchfall	25	1	2	0,1
Hautveränderungen	119	5	22	1,0
Myxödem	12	0,5	2	0,1
Euthyreote Struma	7	0,3	0	0

Tabelle 5: Jodkali - Nebenwirkungen bei 2 404 Patienten

* % von 2 404 Fällen

Art der Nebenwirkung	Zahl der Fälle	Zahl der Fälle (%)
SpeicheldrüSENSchwellungen und/oder "Quincke-Ödem"	29	11
Jodschnupfen	16	7
Kopfschmerzen	15	5
Magen- bzw. Oberbauch- beschwerden	27	10
Durchfall	3	1
Hautveränderungen	11	4
Euthyreote Struma	1	0,4

Tabelle 6: Jodkali - Nebenwirkungen bei nur dreiwöchiger Behandlung von 272 Patienten mit Asthma oder chronischer Bronchitis.

Art der Nebenwirkung		5-7 g KJ/die					9-15 g KJ/die					18-36 g KJ/die				
		I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
Speicheldrüsen-schwellungen und/oder "Quincke-Öd."	X	34		4	1	6										
	Y		1	2					2							
	Z	1				1	1		1							
Jodschnupfen	X	10				4										
	Y	1					1		1	1	1					
	Z	1					1									
Kopfschmerzen	X	17		2	1	4										
	Y	2							1	1						
	Z	1				1										
Magen- bzw. Oberbauchbeschwerden	X	15		2	1	3										
	Y	6		6	2	6	6	2	7	1	4				2	
	Z	4		4		4	3		9	4	10	1		1	1	1
Durchfall	X	3		1												
	Y	3														
	Z				1		1									
Hautveränderungen	X	8				2										
	Y	3				2	5									
	Z	1		1			8		2		3					
Myxödem	X															
	Y															
	Z	1														
Euthyreote Struma	X															
	Y															
	Z						1									

Tabelle 7: Jodkali - Nebenwirkungen bei 1 162 Patienten (Gr.B 4, B 5; Asthma oder chron. Bronchitis), die bis zu sechs Monaten Jodkali einnahmen, aufgeschlüsselt nach Jodkali-Dosis, dem ersten Auftreten der Erscheinungen und sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen.

Art der Nebenwirkung		5-7 g KJ/die				9-15 g KJ/die				18-36 g KJ/die			
		I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
Speicheldrüsen- schwellungen und/ oder "Quincke-Öd."	X	32											
	Y												
	Z					7		1		1			
Jodschnupfen	X	15											
	Y	1	1			2							
	Z	2		1		3							
Kopfschmerzen	X	9											
	Y		1							1			
	Z					1							
Magen- bzw. Oberbauchbe- schwerden	X	9	1										
	Y	12	6	5		37	18	6	3	3	2		6
	Z	5	4	4		25	18	22	4	6	1	4	13
Durchfall	X												
	Y					3		1		1			
	Z	1								1			1
Hautveränderungen	X	9											
	Y	5		2		15	4	5		1			1
	Z	1		3		11	3	8		1		1	1
Myxödem	X												
	Y									1	1		
	Z	1	1			2	2	1	1			1	
Euthyreote Struma	X												
	Y					2							
	Z					1			1				2

Tabelle 8: Jodkali-Nebenwirkungen bei 814 Patienten (Gr.C 7, C 8; Asthma oder chron. Bronchitis), die Jodkali bis zu zehn Jahren, mindestens aber sechs Monate einnahmen, aufgeschlüsselt nach Jodkali-Dosis, dem ersten Auftreten der Erscheinungen und sich daraus ergebender therapeutischer Konsequenzen.

Abkürzungen

Tabelle 7:

1. Auftreten der Nebenwirkungen:

X = in den ersten zwei Wochen der
Behandlung

Y = drei Wochen bis zwei Monate
nach Behandlungsbeginn

Z = innerhalb des zweiten bis
sechsten Behandlungsmonates

2. Konsequenzen für die Jodkalibehandlung:

I = Jodkali wird weiter genommen

II = Jodkali wird zeitweilig abgesetzt

III = Jodkali wird endgültig abgesetzt

IV = Jodkali-Dosis wird reduziert

V = Patient konnte nicht weiter
beobachtet werden

KJ = Jodkali

Tabelle 8:

X = siehe Tab.7

Y = drei Wochen bis sechs Monate nach
Behandlungsbeginn

Z = später als ein Jahr nach Behandlungs-
beginn

I-IV = siehe Tab.7

Art der Nebenwirkung	Zahl der Fälle *
"Quincke-Ödem"	1
Jodschnupfen	1
Magenbeschwerden	6
Durchfall	1
Hautveränderungen	2

Tabelle 9: Jodkali - Nebenwirkungen bei 100 Kindern
(3-14 J.), die bis zu neun Jahren mit
Jodkali behandelt wurden.

Die Jodkali - Nebenwirkungen waren bei Kindern nur zu einem Drittel so häufig wie bei Erwachsenen. Sie traten in sechs Fällen während der ersten sechs Behandlungsmonate, in fünf Fällen erst innerhalb von zwei Jahren auf.

* gleich Prozentzahl

Patient	Geschl.	tägl. KJ-Dosis(g)	1.Auftr.* (Monate)	KJ Medik.	Therapie	Rezidiv
E. K.	w	5-7	3	weiter	Thyr	?**
H. F.	w	5-7	12	z.ab	Thyr	+
E. L.	w	5-7	12	weiter	Thyr	+
E. B.	w	9-15	20	z.ab	Thyr	-
M. S.	w	9-15	48	z.ab	Thyr	-
E. S.	w	9-15	31	g.ab	Thyr	-
G. Z.	w	9-15	44	weiter	Thyr	+
L. A.	m	9-15	64	weiter	Thyr	+
H. B.	m	9-15	15	weiter	Thyr	?
K. B.	m	18-36	2	weiter	Thyr	+
E. F.	m	18-36	8	z.ab	Thyr	+
G. H.	m	18-36	13	g.ab	-	-

Tabelle 10: Auftreten von Myxödem bei 12 von 2 404 Patienten, aufgeschlüsselt nach Jodkali-Dosis, Zeitpunkt des ersten Auftretens, therapeutischen Folgen und Rezidiven.

Abkürzungen:

- w = weiblich
- m = männlich
- z.ab = zeitweilig abgesetzt
- g.ab = ganz abgesetzt
- Thyr = Thyreoidea-Präparate
- * = 1. Auftreten nach Beginn der Jodkalieinnahme (in Monaten)
- ** = Patient konnte nicht weiter beobachtet werden
- KJ = Jodkali

Sechs von acht Myxödemfällen, die Jodkali unter vorübergehender gleichzeitiger Einnahme von Thyreoidea-Präparaten weiter einnahmen, zeigten nach drei bis zwölf Monaten erneut Myxödemzeichen.

III. Cholesterinspiegelbestimmung zur Früherkennung einer jodidbedingten Hypothyreose.

Bei 30 meist älteren Patienten (16 Männer, 14 Frauen), die mehrere Jahre lang hohe Dosen Jodkali eingenommen hatten, klinisch aber keinen Anhalt für eine Schilddrüsenunterfunktion boten, wurde der Cholesterinspiegel im Serum bestimmt. Es fanden sich Werte von 146 - 400 mg%, durchschnittlich 267 mg% Cholesterin im Serum.

D. Diskussion

I. Wirkung

Jodkali hat sich als Mittel zur Verflüssigung des zähen Bronchialsekretes gut bewährt. In der vorliegenden Arbeit wurde nachgewiesen, daß es bei 80 - 90 % aller Patienten mit Schleimretention (Tab.2) den Husten weitgehend beseitigt und durch die Expektoration des retinierten Schleimes entscheidend zur Verringerung der Atemnot beiträgt.

Exakte experimentelle Methoden zur Bestätigung der Wirksamkeit des Jodkali sind freilich bisher nicht angewandt worden: ein Doppelblindversuch ist wegen des besonderen Geschmacks der Jodkali-Lösung und des nachfolgenden Geschmacks des Speichels nicht möglich. Die Messung der beim einzelnen Patienten stark schwankenden Sputummenge vor und nach Jodkaligabe gibt keinen sicheren Anhaltspunkt, da zu Beginn der Einnahmeperiode (besonders nach der ersten Einnahme) die Auswurfmenge stark zunimmt, dann aber wieder geringer wird. Die Bestimmung der Sputumviskosität bei der Jodkaligabe wäre wünschenswert, aber neuere Arbeiten ³⁾ ³⁵⁾ haben gezeigt, daß bisher noch keine zuverlässigen Methoden dazu vorliegen. Abgesehen von der Inhomogenität des Sputums sind schon die einzelnen Viskosimetrieverfahren mit erheblichen Fehlermöglichkeiten behaftet.

Aus diesen Gründen beschränkt sich in dieser Arbeit die Beurteilung der Jodkaliwirksamkeit auf die klinische Besserung, die Beseitigung des Hustens oder die Verkürzung seiner Dauer, die Lockerung des Auswurfes und die hiermit parallel gehende Besserung der Atemnot. Diese Besserung hat sich während der Intervallbehandlung durch die nachlassende Wirkung des Jodkali am letzten Pausentag objektivieren lassen.

Anorganisches Jod ist als Expektorans, besonders beim Asthma

weit verbreitet ¹⁾ ⁴⁾ ¹¹⁾ ²⁵⁾ ³⁰⁾ ³⁷⁾ ⁴⁰⁾. Neben dem Jodkali wird es als Lugol'sche Lösung und in Mischpräparaten, z.B. mit Phenazon im Jodopyrin (Felsol) angewendet. Die von anderen Autoren ¹⁾ ¹⁰⁾ ³³⁾ angegebenen Jodmengen - meist unter 1 g täglich - liegen im allgemeinen jedoch weit unter den in der Universitäts-Asthma-Poliklinik / Berlin üblichen Dosen. Die teilweise ungünstige Beurteilung der Wirksamkeit des Jodkali durch diese Autoren ist meist auf die nicht ausreichende Dosierung zurückzuführen. So fand Alstead ¹⁾ bei 17 Patienten mit chronischer Bronchitis bei Gaben von 900 mg - 1,8 g Jodkali/die in keinem Fall eine bessere Wirkung als nach Placebo. Falliers ¹⁰⁾ beschrieb bei 52 asthmatischen Kindern eine Besserung des Asthmas nach 900 mg Jodkali/die; 300 mg waren dagegen erfolglos. Unter den Kindern waren aber auch solche ohne Hypersekretion, bei denen eine Jodkaliwirkung nicht zu erwarten war. Siegel ³³⁾ konnte nach Gaben von ca. 300 mg Jodkali/die nur bei 10 von 200 Asthmatikern, von denen ebenfalls viele keinen Husten hatten, eine Wirkung des Jodkali feststellen. Solche geringen Mengen sind zur Verflüssigung von zähem Bronchialschleim offenbar ungenügend. Strümpell ³⁷⁾ hat schon 1884 eine Tagesdosis von 1,5 - 3 g angegeben; Herxheimer ¹⁸⁾ hält als tägliche Mindestmenge 3 g und mehr, aber oft Mengen von 15 g oder sogar 30 g Jodkali/die für notwendig.

Diese erforderlichen Jodkalidosen können beträchtlich schwanken. Eine sichere Toleranzentwicklung konnte nicht beobachtet werden, möglicherweise weil es in Intervallen gegeben wurde. Bei interkurrenten Infekten war es meist notwendig, die Dosis vorübergehend zu erhöhen, vielleicht weil dann die Viskosität des Sputums zunahm.

Über den Mechanismus der schleimlösenden Wirkung des Jodkali ist wenig bekannt. Messungen der Ausscheidung von J^{131} durch das Bronchialsekret ³⁶⁾ haben ergeben, daß das Jodkali in direktem Verhältnis zur Plasmajodkonzentration ausgeschieden

wird. Eine Speicherung im Bronchialsystem ist also nicht anzunehmen. Der sekretolytische Effekt therapeutischer Jodmengen scheint somit nicht durch physikochemische Eigenschaften des in das Sputum übergetretenen Jods (z.B. Hydratation) verursacht. ³⁶⁾ Eine häufige Erklärung ²⁵⁾ ³⁶⁾ ist, daß das Jod die Bronchialdrüsen zur Bildung eines flüssigeren Sekretes anregt, wobei das Jod die Drüsenzellen passieren und mitsezerniert werden soll. Diese Vermutung ist bisher nicht bewiesen. Nach einer anderen Deutung ²⁵⁾ sollen eine Reihe von Halogeniden und besonders Jodsalze die im Bronchialsekret enthaltenen Proteine so verändern, daß sie durch proteolytische Enzyme leichter angegriffen werden können. Nach Untersuchungen von Lieberman ²²⁾ beschleunigen Jodide in vitro die Proteolyse eitrigen Sputums. Danach handelt es sich nicht um eine direkte eiweißauflösende Wirkung von Jodiden, sondern um die Beschleunigung einer enzymatischen Proteolyse (da ein pH-Optimum bei 7,0 und ein Temperaturoptimum bei 37° C beobachtet wurde). Die optimale Konzentration des Jodkali lag dabei wesentlich höher als bei den sonst üblichen therapeutischen Dosen im Bronchialsystem erreicht werden kann. Erst nach 24 - 48-stündiger Inkubation ließ sich ein Effekt schon in niedrigerer Konzentration nachweisen. Diese Angaben scheinen die von Herxheimer ¹⁷⁾ ¹⁸⁾ angewendeten größeren therapeutischen Jodkalidosen zu rechtfertigen.

Möglicherweise gelangt Jod auch erst nach Einführung in eine organische Verbindung zur Wirkung. ²⁵⁾

II. Nebenwirkungen

Jodide haben bei schilddrüsengesunden Menschen auch in hoher Dosierung gewöhnlich keinen Einfluß auf die Schilddrüsenfunktion, weil eine kompensatorische Bremsung der Jodkonzentrierung in der Schilddrüse erfolgt. ²⁶⁾ ⁴⁰⁾ Es kommt nur zu einer geringen Vermehrung des organisch gebundenen Jodes in der Thyreoidea ohne Einfluß auf den Stoffwechsel.

Bei manchen Menschen ist dieser Bremsmechanismus gestört; es

wird vermehrt Jodid in die Schilddrüse aufgenommen, und erst das intrathyreoidal gespeicherte Jod führt zur Hypothyreose oder möglicherweise im günstigen Fall zur euthyreoten Struma. Es wird neuerdings allgemein angenommen, daß die Bindung des Jods an das Tyrosin gestört ist ^{25) 30) 40)}, möglicherweise durch Bildung einer J_3 -Verbindung ⁴⁰⁾. Dieser Mechanismus einer verminderten Schilddrüsenhormonbildung durch vermehrte Jodidaufnahme wird auch Wolff-Chaikoff-Effekt genannt ⁴⁰⁾. Nach anderen Autoren ²¹⁾ wird bei hohen Jodgaben dieses in der Schilddrüse zwar in eine organische - bisher unbekannte - Form überführt, aber nicht als aktives Hormon an das Blut abgegeben.

Ob bei erhöhter Jodidzufuhr die Bremsung der Jodkonzentrierung in der Schilddrüse nur bei Menschen mit einer entsprechenden Disposition oder auch beim Normalen ausbleiben kann, ist umstritten ^{4) 26) 40)}. Eine angeborene unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber Jod, wie sie für Mäuse gefunden wurde ⁶⁾, besteht möglicherweise auch beim Menschen. Anders als Schilddrüsennormale können Menschen mit auch nur geringgradiger euthyreoter Struma oder Hyperthyreose reagieren. Diese können sich nach Jodkali zurückbilden, sich dann nach einiger Zeit aber verstärken. ^{26) 40)}

Nach Meyler ²⁷⁾ soll Hyperthyreose wie auch Thyreoiditis nach jodhaltigen Medikamenten auch bei Schilddrüsenengesunden vorkommen.

Auch der den anderen, sich nicht auf die Schilddrüse beziehenden Nebenwirkungen wie Speicheldrüsenanschwellungen und Magenbeschwerden zu Grunde liegende Mechanismus ist noch nicht klar. Er hängt zum Teil vielleicht mit der extrathyreoidalen Speicherung des Jodes in drüsigen Organen (z.B. Speicheldrüsen, Magen) ^{14) 20)} zusammen.

Allergische Hypersensitivitätsreaktionen auf Jod sind sehr selten, aber ebenfalls beschrieben worden. ²⁷⁾ Das sind Zu-

stände, die dem anaphylaktischen Schock ähnlich sind und nach der Injektion jodhaltiger Kontrastmittel eintreten. Herxheimer ¹⁷, S.58) zitiert einen ähnlichen nicht selbst beobachteten Fall, der bei einer Bronchographie vorgekommen ist. In der vorliegenden Serie ist kein derartiger Fall beobachtet worden.

a) Nebenwirkungen, die kurz nach der Einnahme von Jodkali auftreten:

Die zu Beginn einer Jodkalitherapie in manchen Fällen auftretenden Überempfindlichkeitsreaktionen wie Speicheldrüsenschwellungen, Jodschnupfen, "Quincke-Ödem" und Kopfschmerzen sind für den Patienten sehr eindrucksvoll, für die weitere Jodkalibehandlung aber insofern ohne Bedeutung, als insbesondere auch die oft sehr lästigen Speicheldrüsenschwellungen nach Herabsetzen der Jodkali-Dosis in wenigen Tagen zurückgehen und dann bei schrittweiser Erhöhung der Dosis nur ganz selten wieder auftreten. Diese Drüsenschwellungen sind möglicherweise darauf zurückzuführen, daß - wie Honour, Myant und Rowlands ²⁰⁾ am J¹³¹-Gehalt des Speichels nachgewiesen haben - die Speicheldrüsen Jod etwa ebenso stark wie die Schilddrüse konzentrieren können. Nicht typisch ist der von Harden ¹⁵⁾ beschriebene Fall von submandibulärer Adenitis nach der erstmaligen Gabe von Jod, bei dem es nach Absetzen und dann erneuter schrittweise erhöhter Jodkaligabe zu den gleichen Erscheinungen kam. Hier wurde die Jodkali-Dosis zunächst allmählich, aber später sehr abrupt (von 1,5 auf 6,0 g) erhöht, so daß sich keine Toleranz entwickeln konnte. Carter ⁸⁾ erwähnt zwei Fälle von Parotisschwellung nach der Einnahme von jodierten Glycerintabletten. Sussman und Miller ³⁸⁾ berichten über zwei Fälle von Parotitis (einer zusätzlich mit Submandibularisschwellung) nach Injektion von jodhaltigem Röntgenkontrastmittel.

Diese Erscheinungen sind zwar recht selten, müssen aber doch bei der Differentialdiagnose der Parotitis (und Entzündungen

der übrigen Speicheldrüsen) mit in Betracht gezogen werden. In manchen Fällen hat es übrigens den Anschein, daß auch die Tränendrüsen mitbetroffen sind.

b) Nebenwirkungen, die erst nach längerer Jodkalibehandlung auftreten:

Von größerer Bedeutung sind die erst im Laufe von Monaten und Jahren der Behandlung auftretenden Erscheinungen wie Magenbeschwerden und Myxödem. Eigentümlicherweise treten die Magenbeschwerden erst nach längerer Jodgabe auf, und zwar weit häufiger bei höherer Dosierung. Es kann sich daher wohl nicht um eine lokale Reizung handeln. Die Magenbeschwerden sind die einzigen Nebenwirkungen, die öfter zum zeitweiligen und in einigen Fällen (3,4 %) zum endgültigen Absetzen des Medikamentes zwingen können. Kinder vertragen das Jodkali besser als Erwachsene (Tab.9).

Es ist denkbar, daß nicht das Jod, sondern das Kalium diese Beschwerden verursacht, da es die Schleimhaut schädigen kann, wie aus zahlreichen Berichten über die toxische Wirkung von Kaliumchloridpräparaten auf die Darmschleimhaut hervorgeht. Die Genese der Magenstörungen ist aber auch möglicherweise darauf zurückzuführen, daß Jod auch in der Magenschleimhaut gespeichert wird. 20)

In den letzten Jahren haben mehrere Autoren 4) 5) 7) 9) 11) 13) 16) 24) 28) 30) 32) 33) 34) 39) nach Einnahme jodhaltiger Medikamente bei Asthma Myxödem bzw. euthyreote Struma beschrieben; elf von diesen Autoren fanden im ganzen 21 Fälle von Hypothyreose, die nach regelmäßiger Jodkalieinnahme auftraten. Diese Patienten hatten zwischen 125 mg und 2 g Jodkali/die - durchschnittlich aber unter 1 g Jodkali/die - eingenommen. Die hypothyreotischen Erscheinungen traten zwei Monate bis zehn Jahre nach Behandlungsbeginn auf und verschwanden mit oder ohne zusätzliche Gabe von Schilddrüsen-

hormon ein bis vier Monate nach Absetzen des Jodkali. Frey¹¹⁾ fand bei fünf von sechs Asthmatikern, die freilich ca. zehn Jahre lang mit 500 g Jodkali/Jahr behandelt worden waren, Myxödem und hält es daher für möglich, daß sich bei langer Behandlung mit hohen Jodkalidosen fast immer ein Myxödem entwickelt. Zur Vermeidung dieser Störung schlägt er vor, Jodkali mehrmals jährlich für einige Wochen abzusetzen. Begg und Hall⁴⁾ fanden bei einer systematischen Umfrage bei Asthmatikern, die längere Zeit Jodopyrin (Felsol) einnahmen, elf Fälle von Hypothyreose und zehn Fälle mit euthyreoter Struma. Diese 21 Patienten hatten im Durchschnitt 36 mg Jod/die regelmäßig eingenommen. Die Schilddrüsensymptome wurden sechs Monate bis zwanzig Jahre (meist drei bis acht Jahre) nach Beginn der Jodopyrineinnahme beobachtet. Alle Fälle von Hypothyreose normalisierten sich einige Monate nach Absetzen des Mittels. Weitere Nachforschungen von Begg und Hall⁴⁾ ergaben, daß von 415 Asthmatikern, die nie oder ganz selten Jodopyrin eingenommen hatten, 3 % eine Struma mit und ohne Hypothyreose hatten, während bei regelmäßiger Einnahme derartige Erscheinungen bei sechs von 18 Fällen (33%) vorkamen.

Nach diesem Ergebnis nehmen obige Autoren an, daß Struma und Hypothyreose nach jodhaltigen Medikamenten auch ohne besondere Prädisposition beim Schilddrüsesunden vorkommen. Sie fordern daher entweder die Entfernung von Jod aus der Medikation oder zumindest lange jodfreie Intervalle in der Behandlung.

In der vorliegenden Untersuchungsreihe wurde bei allen Untersuchten (2 404) in 0,5 % Myxödem gefunden. Dieser Prozentsatz erhöht sich bei denen, die Jodkali länger als sechs Monate genommen haben (844) auf 1,4 %.

Hiernach müssen die weit höheren Prozentzahlen von Begg und Hall⁴⁾ zum mindesten teilweise auf ihre sehr geringen Patien-

tenzahlen zurückgeführt werden. Es ist aber durchaus denkbar, daß dem von ihren Patienten eingenommenen Präparat, das Phenazon enthält, dem eine thyreostatische Wirkung zugeschrieben wird ^{31) 40)}, ein zusätzlicher Einfluß auf die Entwicklung eines Myxödems zukommt.

Die Annahme Freys ¹¹⁾, daß nach hohen Jodkaligaben über lange Zeit wohl in der Mehrzahl der Fälle mit einem Myxödem zu rechnen sei, trifft nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nur in einem geringen Prozentsatz der Fälle zu. Es wäre denkbar, daß die bei Patienten der Universitäts-Asthma-Poliklinik gegenüber den Zahlen von Frey ¹¹⁾ und Begg und Hall ⁴⁾ gefundene niedrige Myxödemrate auf die von Herxheimer ¹⁷⁾ eingeführte Intervall-Behandlung zurückzuführen ist. Eine solche Intervalldosierung kann einen entscheidenden Einfluß auf das Ergebnis ausüben. So haben Baker & Alcock (1965) * gefunden, daß eine bestimmte Substanz, die bei Ratten Katarakt hervorruft, diesen Effekt nur bei täglicher Applikation hat. Wenn die gleiche Gesamtdosis dieser Substanz nur während 5 Tagen der Woche (statt 7 Tagen) gegeben wurde, kam es dagegen nur selten zum Katarakt.

Auch ist zu erwägen, ob nicht die bei einem großen Teil der Patienten als Erhaltungsdosis gegebenen Corticosteroide einen gewissen Einfluß ausgeübt haben. Bei den hier untersuchten Patienten lässt sich keine Aussage hierüber machen. Von insgesamt 844 Patienten erhielten 327 Corticosteroide; diese zeigten in 1,8 % Myxödem, während es bei den übrigen nur in 1,0 % auftrat. Bestätigt werden kann dagegen die Erfahrung Freys ¹¹⁾, daß es nach einmal aufgetretenem Myxödem bei Weiter-

* Baker, S.B. de C., and Alcock, S.J.: Proc. Europ. Soc. Study of Drug Toxicity, 1965, 6, 213.

führen oder Wiedereinsetzen der Jodkalithherapie häufig zu Rezidiven kommt.

Ein einmal aufgetretenes Myxödem ist keine unbedingte Kontraindikation gegen die Fortsetzung der Jodkalibehandlung, wenn diese wegen starker Schleimretention dringend notwendig ist. Vorübergehende Gaben von Thyreoidea-Präparaten normalisieren die Schilddrüsenfunktion in kurzer Zeit wieder und sind bei weiterer Behandlung nicht oder auch nur zeitweise erforderlich.

Unser Versuch, ein etwa beginnendes Myxödem durch Untersuchung des Serumcholesterinspiegels frühzeitig zu erkennen, hat nicht zum Erfolg geführt. Die Cholesterinwerte von Patienten, die lange Jodkali eingenommen, aber keinerlei klinischen Hinweis auf Schilddrüsenfunktionsstörungen hatten, lagen im Durchschnitt an der oberen Grenze der Norm oder etwas darüber (siehe S.26). Schlüsse können jedoch hieraus nicht gezogen werden, da der Cholesterinspiegel bei vielen dieser Patienten auch durch eine altersentsprechende Arteriosklerose bedingt sein kann. Strenge Beobachtung auf Hypothyreosesymptome ist auf jeden Fall erforderlich.

Ein weiteres Problem ist die Jodkalibehandlung in der Schwangerschaft und bei Tuberkulose.

In der Literatur ²³⁾ ²⁸⁾ sind Fälle von Myxödem mit Struma bei Neugeborenen, deren Mütter mit jodhaltigen Medikamenten behandelt wurden, bekannt, wobei sich diese Erscheinungen post partum mit und ohne entsprechende Behandlung rasch zurückbildeten. Galina ¹²⁾ beschreibt zwei Todesfälle von Neugeborenen durch eine strumabedingte Kompression der Trachea, wo die Mütter während der Schwangerschaft Jodkali eingenommen hatten. Bei den in der Universitäts-Asthma-Poliklinik beobachteten acht Schwangeren, die während der Jodkalibehandlung

entbunden haben, wurde kein derartiger Fall beobachtet. Die Behauptung im Textbook of Endocrinology ⁴⁰⁾, daß nach Gabe jodhaltiger Medikamente in der Schwangerschaft bei den Neugeborenen häufig Struma und Hypothyreose gefunden würden, scheint nach unserem, freilich nicht sehr zahlreichen Material zweifelhaft.

Die von anderen Autoren ²⁵⁾ beschriebene Aktivierung tuberkulöser Prozesse konnte im Krankengut der Universitäts-Asthma-Poliklinik ebenfalls nicht festgestellt werden.

E. Zusammenfassung

Bei einer Gesamtzahl von 2 404 Kranken mit bronchialer Hypersekretion (meist bei Asthma bronchiale) wurden die Wirkung und die Nebenwirkungen der Jodkalibehandlung untersucht.

1. Die ausgezeichnete, bisher nicht erklärbare und auch noch nicht durch Blindversuche bestätigte, lockernde Wirkung auf den Bronchialschleim und damit auf den Husten wird nach der Erfahrung mit der Intervallbehandlung für erwiesen gehalten.
2. Die anfänglichen Nebenwirkungen sind vor allem Speicheldrüsenschwellungen und Jodschnupfen. Diese stehen bei entsprechender Dosierung einer weiteren Jodkalibehandlung nicht entgegen.
3. Die Nebenwirkungen bei längerer Behandlung sind hauptsächlich Magenbeschwerden und Myxödem. Sie sind um so häufiger, je höher die Dosis ist. Der Prozentsatz der Magenbeschwerden steigt von 11 % bei geringer Dosierung auf 41 % bei 18 - 36 g/die an. Myxödem findet sich in 0,2 % bei geringer Dosierung und 2,9 % bei 18 - 36 g/die. Hieraus ergibt sich, daß im Gegensatz zu Feststellungen anderer Autoren die Gefahr des Myxödems recht gering ist. Es kann bei genauer Beobachtung rechtzeitig erkannt und durch entsprechende Maßnahmen leicht beseitigt werden. Die Magenbeschwerden machen in 3,4 % der Fälle die Absetzung des Jodkali erforderlich.
4. Hieraus ergibt sich, daß die Nebenwirkungen des Jodkali nicht über das Maß der Nebenwirkungen vieler anderer Medikamente hinausgehen. Sie stellen also keine Kontraindikation gegen dies alte aber trotzdem wertvolle Medikament dar.

Literaturverzeichnis

- 1) Alstead, S.: Lancet 1939, 2, 932
- 2) Astwood, E.B. in Goodman, L.S., and Gillman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, New York, Macmillan, 1965, 1466
- 3) Baldry, P.E., and Josse, S.E.: Amer. Rev. Resp. Dis. 1968, 98, 392
- 4) Begg, T.B., and Hall, R.: Quart. J. Med. 1963, 32, 351
- 5) Bell, G.O.: Trans. Amer. Goiter Assoc. 1952, 28
- 6) Bock, F.G., and Wright, J.J.: Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 1964, 115, 551
- 7) Burrows, B., Niden, A.H., and Barclay, W.R.: Ann. Intern. Med. 1960, 52, 858
- 8) Carter, J.E.: New Engl. J. Med. 1961, 264, 987
- 9) Falliers, C.J.: J. Dis. Child. 1960, 99, 428
- 10) Falliers, C.J., McCann, W.P., Chai, H., Ellis, E.F., and Yazedi, N.: J. Allergy 1966, 38, 183
- 11) Frey, H.: Acta Endocr. 1964, 47, 105
- 12) Galina, M.P., Avnet, N.C., and Einhorn, A.: New Engl. J. Med. 1962, 267, 1124
- 13) Goldner, M.G., and Adesman, J.: Metabolism 1955, 4, 545
- 14) Harden, R.McG., Mason, D.K., and Alexander, W.D.: Quart. J. Exp. Physiol. 1966, 51, 130
- 15) Harden, R.McG.: Brit. Med. J. 1968, 1, 160
- 16) Herbert, E.M., and Petrie, H.: Lancet 1954, 1, 108
- 17) Herxheimer, H.: The Management of Bronchial Asthma, London, Butterworth, 1952
- 18) Herxheimer, H.: Fortschr. Med. 1965, 83, 853
- 19) Herxheimer, H. und Stresemann, E.: Klin. Wschr. 1961, 39, 411

- 20) Honour, A.J., Myant, N.B., and Rowlands, E.N.: Clin. Sci. 1952, 11, 447
- 21) Koutras, D.A., Alexander, W.D., Harden, R.McG., and Wayne, E.: J. Clin. Endocrinol. 1964, 24, 857
- 22) Lieberman, J., and Kurnick, N.B.: J. Clin. Invest. 1964, 43, 1892
- 23) Martin, M.M., and Rento, R.D.: J. **Pediat.** 1962, 61, 94
- 24) McGirr, E.M., Thomas, J.A., and Murray, J.P.: Scot.Med. J. 1964, 9, 505
- 25) Mediz. Periskop Ingelheim 1965, 15, Nr.1
- 26) Mediz. Periskop Ingelheim 1968, 18, Nr.1 und 2
- 27) Meyler, L.: Side Effects of Drugs, Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1964
- 28) Morgans, M.E., and Trotter, W.R.: Lancet 1959, 2, 374
- 29) Nixon, P.G.F.: Brit. Med. J. 1957, 1, 748
- 30) Oppenheimer, H.T., and McPherson, H.T.: **Amer. J. Med.** 1961, 30, 281
- 31) Pasternak, D., and Socolow, E.L.: Unpublished Observations, 1967, zit. nach 7)
- 32) Rubinstein, H.M., and Oliner, L.: New Engl. J. Med. 1957, 256, 47
- 33) Siegel, S.: J. Allergy 1964, 35, 252
- 34) Skaggs, J.T., and Cooke, R.A.: J. Allergy 1956, 27, 377
- 35) Stresemann, E.: Klin. Wschr. 1968, 46, 1062
- 36) Stresemann, E. und Schumacher, W.: Klin. Wschr. 1963, 41, 751
- 37) Strümpell, A.: Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten, 19.Aufl., Leipzig 1914, 237 (1.Aufl. 1884)

- 38) Sussman, R.M., and Miller, J.: New Engl. J. Med. 1956, 255, 433
- 39) Turner, H.H., and Howard, R.B.: J. Clin. Endocrinol. and Metab. 1956, 16, 141, zit. nach 9)
- 40) Williams, R.H.: Textbook of Endocrinology, Philadelphia, Saunders, 1968

Meinem verehrten Lehrer

Professor Dr. Herbert Herzheimer

möchte ich für seine freundschaftliche
Hilfe und das besondere Interesse, das
er meiner Arbeit entgegengebracht hat,
sehr herzlich danken.

Lebenslauf

Am 23. August 1942 wurde ich als Tochter des Willrecht Bernecker und seiner Ehefrau Gabriele, geb. Cabanis, in Potsdam geboren. Mein Vater ist als Berufsoffizier im Juli 1942 in Rußland tödlich verunglückt. 1943 siedelte meine Mutter nach Stuttgart über. Dort besuchte ich von September 1948 bis März 1952 die Grundschule und von April 1952 bis zum Abitur im März 1961 den humanistischen Zug des Hölderlin-Gymnasiums für Mädchen.

Vom Sommersemester 1961 ab studierte ich in Tübingen Medizin, legte nach zwei Semestern das Vorphysikum und nach weiteren drei Semestern das Physikum ab. Während der klinischen Semester studierte ich an der Freien Universität Berlin und bestand am 11. September 1967 das medizinische Staatsexamen.

Seit Oktober 1967 bin ich mit einer sechsmonatigen Unterbrechung, während der ich meine innere Pflichtassistentenzeit absolvierte, an der Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin tätig.

